1902
Lane Medical Library

Beitrag
zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

Mittwoch, den 5. März 1902, Mittags 12 Uhr,

öffentlich vortragen wird

Hermann Lehmann
approb. Arzt
aus Lauban.

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle.

Referent: Prof. Dr. v. Mering.

v. Bramann,
d. Z. Decan.

Meiner lieben Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153712_0455

Aus einer Reihe von Beobachtungen und Experimenten hat sich mit grösster Wahrscheinlichkeit ergeben, dass aus Eiweiss im Organismus Zucker abgespalten werden kann. Ich will im Anschluss an die Lehrbücher von Neumeister[1]) und Bunge[2]) die wichtigsten bisher festgestellten Thatsachen kurz rekapitulieren.

Von Cl. Bernard zunächst, dem sich dann eine Reihe von andern Forschern wie v. Mering, Naunyn anschlossen, ist festgestellt worden, dass nicht nur nach Kohlehydratnahrung, sondern auch nach reiner Eiweisskost bei glykogenfrei gemachten Tieren sich Glykogen in der Leber ansammelte. Die Annahme, dass die Fleischmilchsäure die Zwischenstufe bei der Glykogenbildung aus Eiweiss sei, hat durch Fütterungsversuche nicht bestätigt werden können. Auch nach Einverleibung von Chloralhydrat, Paraldehyd, Sulfonal, Antipyreticis (Nebelthau) fand eine Glykogenanhäufung in der Leber statt, doch konnte für die Wirkung dieser Stoffe bisher keine Erklärung gefunden werden.

Ferner ist beim menschlichen Diabetes, wenigstens bei der schweren Form desselben, nach Eiweissnahrung eine beträchtliche Zuckerausscheidnng beobachtet worden; bei Vermehrung der Eiweisszufuhr stieg auch der Zuckergehalt des Harns.

Als übereinstimmend damit betrachtet v. Mering die Resultate, welche er durch Injektion von Phloridzin bei Hunden erhielt. Durch eine erste Injektion bewirkte er eine Aus-

schwemmung des Glykogens aus Leber und Muskeln. Als dann der Harn nach einigen Tagen wieder zuckerfrei war, machte er eine zweite Injektion, worauf wiederum grosse Zuckermengen im Harn erschienen. Diese letzteren stammen nach v. Mering aus dem Eiweiss.

Dann haben v. Mering und Minkowski durch Exstirpation des Pankreas bei Tieren hochgradigen Diabetes hervorgerufen, der auch bei Eiweissnahrung bestehen blieb. Das Verhältnis N : D stellte sich dabei auf ungefähr 1 : 2,8 ein. Die Ergebnisse der beiden Forscher sind durch weitere Untersuchungen bestätigt worden.

Nicht nur bei Eiweisszufuhr in der Nahrung, sondern auch beim Hungern kam es infolge Zerfalls von Organeiweiss zu reichlicher Zuckerausscheidung.

Auch die Zerlegung des Eiweissmoleküls im Reagensglase hat ergeben, dass in demselben Kohlehydratgruppen enthalten sind. So hat Schmiedeberg im Tierknorpel Glykosamin gefunden, welches nebst Glykuronsäure aus der Chondroitinschwefelsäure durch mehrfache Spaltung mittels Mineralsäuren entstanden ist. Das Glykosamin ist eine reduzierende und mit Phenylhydrazin krystallisierende Substanz. Einen Zusammenhang mit demselben lassen auch die kolloiden Kohlehydrate erkennen, welche in Verbindung mit Proteinen die Hyalogene bilden (nach Krukenberg). Schliesslich konnten noch Müller und Seemann[3]) aus dem Eieralbumin und Ovomucoid des Hühnereies das Glykosamin gewinnen. Zängerle konnte, wie Fr. Müller[4]) berichtet, aus dem Pseudomucin der Eierstockscysten salzsaures Glykosamin darstellen.

Wenn auch kein Glykosamin, so doch andere Kohlehydratgruppen hat man noch in verschiedenen Eiweisskörpern nachgewiesen. Unzweifelhaft ist das Mucin ein Glycoproteid, d. h. eine Verbindung von Protein mit Kohlehydraten. Es wurde in den Speicheldrüsen des menschlichen Körpers von Hammarsten, im Nabelstrang von Obolenski nachgewiesen. Ferner gehören hierher die Mukoide oder Mucinoide, welche

von Mörner besonders reichlich im Eiweiss des Hühnereies aufgefunden wurden.

Für die Nukleoproteide, durch Luethje insbesondere für das des Pankreas, ist wahrscheinlich gemacht, dass sie kein Glykosamin enthalten, sondern einen unter die Pentosen zu rechnenden Körper. Nach vorbereitenden Untersuchungen von Miescher und Altmann haben die Untersuchungen Kossels über die Nukleoproteide Aufklärung gebracht. Nach ihm bestehen dieselben aus echten Nukleinen und Protein, die sich unter Einwirkung spaltender Agentien trennen. Die Nukleine zerfallen in freie Nukleinsäure und nochmals Protein, und dieses letztere sah Kossel als Glycoproteid an, weil bei der beschriebenen fortgesetzten Spaltung ein Kupferoxyd reduzierendes Kohlehydrat auftrat. Die Abstammung desselben aus der Nukleinsäure war deshalb unwahrscheinlich, weil man nach den bisherigen Erfahrungen aus der letzteren beim Kochen mit starken Säuren oder bei Säurebehandlung unter Druck kein reduzierendes Kohlehydrat, wohl aber Ameisensäure und Lävulinsäure gewinnen konnte.

In andern Eiweissstoffen hingegen hat man auf chemischem Wege keine reduzierenden Substanzen nachweisen können. Solche Untersuchungen hat Ruppel[5]), dem ich auch in der obigen Darstellung gefolgt bin, an reinem Albumin und Globulin mit negativem Resultat vorgenommen. Auch aus den Paranukleinen hat man bisher keine reduzierenden Körper abspalten können, weder aus dem Casein der Milch, noch aus dem Dotter des Hühnereies (Bunge) noch aus den Leukocythen (Lilienfeld).

Diese Resultate nun, die man durch Abspaltung von Kohlehydratgruppen im Reagensglase erhalten hat, stimmen mit den durch Stoffwechselversuche gewonnenen durchaus nicht überein. Gerade die Fütterung mit Paranuklein, hauptsächlich in der Form von Casein, hat eine starke Zuckerausscheidung zur Folge gehabt. Andererseits ist durch einige Beobachtungen zweifelhaft gemacht, ob das Glykosamin, der einzige bisher genauer bekannte Kohlehydratkörper im Eiweiss,

überhaupt ohne weiteres Zuckerbildner ist. Fabian hat an Kaninchen Glykosamin verfüttert und fand erhebliche Mengen unverändert im Urin wieder vor. Dasselbe beobachteten Fränkel und Offer beim Hunde. Dieselben Autoren sahen beim nüchternen Menschen nach Darreichung von 10 gr. Glykosamin Diarrhöen auftreten und fanden im Harn nur geringe Mengen einer reduzierenden Substanz. Luethje konnte nach einer Darreichung von 8 gr. beim Menschen keine Reduktion im Harn nachweisen. Indes weist Fr. Müller[4]), dessen Abhandlung ich diese Angaben entnommen habe, darauf hin, dass „dieselbe Substanz, welche für sich allein aufgenommen, den Tierkörper unzersetzt durchwandert, dann leicht und vollständig oxydiert wird, wenn sie im Verbande eines grösseren Moleküls dem Organismus einverleibt wird."

Über die Quelle des Zuckers, der aus Eiweissarten stammt, die keinen durch Säuren abspaltbaren Kohlehydratkomplex enthalten, sind bis jetzt einander widerstreitende Ansichten vorhanden. Fr. Müller tritt der früher gehegten Anschauung entgegen, dass im Eiweissmolekül ein stickstofffreier und kohlenstoffreicher Atomkomplex präformiert sei und zwar auf Grund von Eiweissanalysen, die Kossel und Kutscher ausgeführt haben und die ergaben, dass 80—90 % des gesamten Kohlenstoffs in stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten vorhanden sind. Der kleine Rest, der auf stickstofffreie Atomgruppen kommt, wurde zur Erklärung der reichlichen Zuckerausscheidung, welche wir im Tierexperiment resp. beim diabetischen Menschen erhalten, nicht ausreichen. Deshalb muss man annehmen, dass der Zucker zum grossen Teil aus stickstoffhaltigem Material stammt, und dass der Bildung desselben eine gründliche Umsetzung des Eiweissmoleküls vorhergeht.

In diesem Sinne hat sich auf der letzten Naturforscherversammlung auch Umber[6]) ausgesprochen. Seine Untersuchungen über fermentative Spaltung der Nukleoproteide haben ergeben, dass schon in den ersten Abbaustadien physiologisch verschiedenartige Componenten entstehen, nämlich einerseits Albumosen und Peptone und andererseits die so-

genannte prosthetische Gruppe, enthaltend die Nukleinsäure mit den Mutterkörpern der Kanthinbosen und Harnsäure und den Kohlehydratkomplex der Pentose. Ganz analoge Vorgänge finden nach Umber auch bei der Spaltung von Eier- und Serumalbumin und Serumglobulin statt. Es geht der weitere Abbau der zweiten Gruppe vor sich, bis die Bausteine zum Aufbau des im Harn erscheinenden Zuckers vorhanden sind. Diese werden geliefert wahrscheinlich vom sogenannten präformierten Kohlehydratkomplex, den Muttergruppen der Diamino- und Monaminsäuren und noch manchen bisher unbekannten kohlenstoffhaltigen Gruppen.

Mit diesen Anschauungen über Zuckerbildung würden auch die erwähnten Beobachtungen bei Glykosaminfütterung übereinstimmen, da bei dieser die Umsatzbildungen fehlen oder mangelhaft sind.

Fr. Müller glaubt, dass der Abbau nicht weiter als bis zu den bisher bekannten Spaltungsprodukten erfolgt, wovon Lysin, Arginin und Hystidin wegen ihrer geringen Menge keinen grossen Einfluss auf die Zuckerbildung haben können. Eher in Betracht kommen Tyrosin, Glycocoll und Asparaginsäure, vor allen Dingen Leucin, weil es überall und am reichlichsten im Molekül vorkommt.

Es liegen mehrere Versuche vor, in welchen Leucin oder auch Leim, der reich an Leucin ist, verfüttert wurde. Es ist dabei wohl zuweilen eine Vermehrung des Zuckers im Harn aufgetreten, die aber nicht von allen Autoren als Beweis dafür angesehen wird, dass Leucin Zuckerquelle ist. Man meint vielmehr, durch Verbrennung von Leucin werde Zucker vor Verbrennung geschützt. So äussert sich z. B. Halsey[7]), der in einem ersten Versuch sogar sicher eine Abnahme der Zuckerausscheidung konstatieren konnte, während er einen Zuckerüberschuss bei seinem zweiten Versuch auf obige Weise, oder daraus erklären will, dass durch Leucinfütterung ein lebhafterer Eiweisszerfall und darum vermehrte Zuckerbildung bei gleichbleibendem Verbrauch desselben, angeregt wird. Blumenthal und Wohlgemuth[8]) verfütterten

an Frösche das Leimpräparat Gluton und konnten danach keine Vermehrung, sondern eher eine Verminderung des Glykogens feststellen.

Dieselbe Meinungsverschiedenheit wie über das Leucin besteht auch bezüglich des Fettes als Zuckerquelle. Dafür, dass aus Fett Zucker entstehen kann, sind besonders Rumpf, v. Noorden und v. Bunge eingetreten. Letzterer giebt als Gründe an „den konstanten Zuckergehalt des Blutes bei hungernden Tieren, welche ihren Glykogenvorrat schon lange verbraucht haben und mit ihrem Eiweissvorrat sehr sparsam umgehen, während der Fettvorrat schwindet," ferner das Verschwinden des Fettes und Auftreten von Stärkemehl, Gummi, Zucker und Cellulose in Samen, die im Dunkeln gekeimt haben, ein Vorgang, der nach Seegen auch im Säugetier-Organismus und zwar in der Leber stattfinden soll. Die Vertreter dieser Anschauung berufen sich ferner auf Versuche, in denen sich ein so hoher Wert für den Quotienten N : D (bis 1 : 12) ergeben hat, dass der nach dem Stickstoff im Harn berechnete Eiweisszerfall nicht diese Zuckermenge hervorbringen konnte.

Andere wie Halsey und Umber sind entschiedene Gegner dieser Auffassung. Ersterer vertritt die schon bezüglich des Leucins erwähnte Ansicht, dass durch Fettverbrennung Zucker vor Zersetzung bewahrt wird. Letzterer erklärt die Stickstoffmenge des Harns als einen zu unzuverlässigen Massstab, als dass daraus die Grösse der Eiweisszersetzung bestimmt werden könnte. Denn nach der Spaltung des Moleküls dienen die kohlenstoffreichen Gruppen zur Bildung des im Harn erscheinenden Eiweisszuckers, während der stickstoffreiche Rest retiniert und wieder zum Aufbau von Eiweiss verwendet wird, so dass damit eine Erklärung für die oben erwähnten ungewöhnlichen Verhältniszahlen vorhanden wäre. Für diese Ansicht führt Umber den wechselnden Zuckergehalt bei Fütterung mit verschiedenen Eiweissarten an und ferner Beobachtungen von Rumpf und Luethje an Diabetikern, bei denen trotz erheblicher Zuckerverluste Stickstoffretention be-

obachtet wurde. Beide Fälle verliefen tötlich. Möglich, dass der stickstoffreiche und kohlenstoffarme Proteosenrest eine schädliche Einwirkung auf den Körper ausübt. Wie ist überhaupt ein solcher Ansatz zu denken? Jedenfalls kann man sich über diesen Punkt nur in Hypothesen bewegen, so lange noch nicht genaue Analysen der verschiedenen Eiweisskörper und eine Reihe von in ihren Ergebnissen miteinander zu vereinbarenden Stoffwechselversuchen vorhanden sind, woran es aber immer noch mangelt.

Der obigen Frage ist kürzlich Luethje in einer Anzahl Versuchen an nicht diabetischen Menschen näher getreten, und hat dabei zwei bemerkenswerte Thatsachen festgestellt, die er in folgenden Worten zusammenfasst: „Es lässt sich durch abundante Ernährung, wenn dabei auch gleichzeitig die Eiweisszufuhr erheblich gesteigert wird, beim „normalen Menschen“ eine sehr grosse und lang andauernde N-Retention erzielen. Es erscheint dabei ausgeschlossen, dass der retinierte Stickstoff insgesamt als Fleisch oder auch nur in Verbindung mit Wasser in dem Verhältnis, wie beide in den Geweben enthalten sind, zum Ansatz gekommen ist.“

Ich führe diese Mitteilungen an, weil sie meiner Ansicht nach die von Umber vorgetragene Hypothese wahrscheinlicher machen, insofern als dadurch der Verbleib des Stickstoffs im Körper auch in weniger komplizierter Form als der des Eiweissmoleküls als möglich hingestellt wird. Denn es ist wohl zweifelhaft, ob der nach der Annahme zurückbleibende stickstoffreiche Rest eine Ergänzung bis zu der dem Eiweissmolekül eigentümlichen Konstitution erfährt, da ja infolge der mangelhaften Zuckerverbrennung im ganzen viel mehr kohlenstoffreiches Material zur Zersetzung herangezogen werden muss. Diese quantitativ stärkere Zersetzung lässt sogar die Stickstoffretention bei Diabetikern viel erklärlicher erscheinen als in den Luethje'schen Versuchen. Denn bei dessen Personen findet ja die Zersetzung des Zuckers, der nach den oben erwähnten Anschauungen aus den Zerfallsprodukten des Eiweisses entstanden ist, bis zu den normalen Endprodukten

statt. Dazu kommen noch die Angaben von Müller und Klemperer, dass der Unterernährte — also auch der schwere Diabetiker — mit aller Macht zum Eiweissansatz und zur Neubildung von Organeiweiss hinstrebt.

Von den Vermutungen Luethjes über die Verwendung des im Organismus zurückgebliebenen Stickstoffs würde vielleicht für den Diabetiker die letzte zutreffen, nämlich dass das Molekül als solches in die Zelle aufgenommen wäre und hier einen „toten" Zelleinschluss bilde.

Über die Verwertung verschiedenen Eiweisses macht Luethje im Gegensatz zu Caspari die Angabe, dass das Milcheiweiss sich nicht besser zum Ansatz eigne als das Muskelfleisch, vielmehr sei die Stickstoffretention bei Fleischfütterung deutlich grösser.

Luethje[1]) hat dann ferner am diabetischen Menschen die Wirkung einer Reihe von Eiweisskörpern auf die Zuckerausscheidung geprüft, und zwar kamen zur Verwendung das Eiweiss des Rindfleisches, das Eieralbumin, das Casein, das Eiweiss des Pankreas und der Thymusdrüse. Nutrose wurde dreimal gegeben und zwar nach Fleisch-, nach Pankreas- und nach Fettnahrung. Es fand eine Vermehrung der Zuckerausscheidung und eine Vergrösserung des Quotienten D : N statt, im ersten Fall allerdings erst am zweiten Nutrosetage, im zweiten Fall sofort; dies ist wohl eine Nachwirkung des Pankreas. Sehr deutlich war der Abfall beim Übergang von Nutrose entsprechend zu Fleisch, Eiereiweiss und Kalbsthymus. Die Verabreichung von Pankreas bestätigte das bereits von Sandmeyer gefundene Resultat einer beträchtlichen Vermehrung des Harnzuckers. Kalbsthymus hatte überraschender Weise das Verschwinden des Zuckers zur Folge. Eiereiweiss brachte nach Rindfleisch und Nutrose ein bedeutendes Sinken von D und D : N hervor, nach Fettnahrung ein Aufsteigen. Der Einfluss auf D und D : N steigerte sich also von Kalbsthymus über Eiereiweiss und Rindfleisch zu Nutrose und Pankreas.

Dagegen haben de Renzi und Reale[11]) durch Verabreichung von Kalbsthymus an zuckerfrei gemachte Diabetiker wieder Zucker im Harn hervorgerufen.

Hühnereiweiss und Casein sind auch von Halsey an phlorizindiabetischen Hunden geprüft worden, es stellte sich ein von dem vorerwähnten abweichendes Resultat heraus. Caseinfütterung hatte jedesmal ein Sinken des Verhältnisses D : N zur Folge, während Hühnereiweiss geringeren Einfluss hatte, eher noch eine Steigerung bewirkte. Halsey berechnete, dass aus Casein 6—8 gr. Zucker weniger im Organismus gebildet wurden als aus Hühnereiweiss. Bendix hingegen fand, wie ich nach Fr. Müller citiere, das Verhältnis N : D bei Caseinfütterung = 1 : 3,9, bei Ovalbuminfütterung = 1 : 2,7. Diese Resultate sind wie die Halseyschen bei Phlorizindiabetes gewonnen worden.

Aus der Wahrscheinlichkeitsberechnung von D : N, welche Luethje nach dem Külzschen Versuch von Caseinverabreichung an einem Diabetiker machte, ergeben sich ebenfalls hohe Verhältniszahlen.

Vor kurzem hat Berger[12]) Versuche über Eiweissfütterung an pankreaslose Hunde veröffentlicht, und zwar verwendete er Plasmon, eine kaseinhaltige Substanz, und Kalbsthymus, also einen nukleinreichen und einen paranukleinhaltigen Körper. Zur Vermeidung von Durchfällen gab er nie Kalbsthymus allein, sondern in Verbindung mit Plasmon in verschiedener Mischung. An den ersten beiden Tagen nach Entfernung des Pankreasrestes betrugen bei ausschliesslicher Plasmonnahrung die Verhältniszahlen 0,44 und 2,10. Bei überwiegender Zufuhr von Kalbsthymus an den nächsten beiden Tagen und zwar in der Weise, dass 50 Plasmon durch 130 Thymus ersetzt wurden, gehen die Zahlen auf 1,83 und 1,87 zurück. Nachdem die Nahrung am 5. und 6. Versuchstage ungefähr verdoppelt worden war, doch so dass verhältnismässig mehr Thymus dabei war, stiegen die Zahlen auf 2,14 und 2,11, was durch eine Vermehrung der Zuckerausscheidung von 12,178 auf 21,06 erklärt wird, während N

nicht in gleichem Masse wuchs. Vom 7. Tage an wurde 440 Fleisch und 50 Plasmon gegeben, also Thymus durch 440 Fleisch ersetzt. D:N stieg erst bis 2,31, sank aber dann wieder bis auf 1,84.

Ob, wie Berger meint, die Zuckerausscheidung an den einzelnen Tagen von der Vermehrung der Nahrung abhängig ist, wie es Nebelthau mit Plasmon beobachtet hat, das erscheint mir für diesen Fall nicht ganz sicher erwiesen. Denn bei dem zweiten Versuch hat Berger nach längerer Plasmonfütterung ebenfalls wie beim ersten Hund 50 Plasmon durch 130 Thymus ersetzt und D:N ging in der That von 2,98 bis auf 3,15 hinauf. Beim ersten Versuch ist aber nach demselben Experiment in der Nahrungszufuhr D:N garnicht gestiegen, sondern vielmehr von 2,10 auf 1,83 zurückgegangen. Leider musste der zweite Versuch gleich nach dem Wechsel der Nahrung abgebrochen werden. Das Endresultat der beiden Versuche ist demnach, dass ein bemerkenswerter Unterschied in der Wirkung der beiden verfütterten Substanzen nicht festzustellen war.

Weitere Versuche in dieser Richtung waren aber wünschenswert, da einesteils die Resultate nicht übereinstimmen, andererseits die Versuchsbedingungen verschieden waren. Die Objekte waren teils Menschen, Diabetiker verschiedenen Grades, teils Tiere, deren Diabetes durch Phlorizininjektion oder durch Pankreasexstirpation hervorgerufen war. Die Fütterungsresultate bei diesen verschiedenen Diabetesformen sind immer nur annähernd mit einander zu vergleichen, da ja auch kaum ein Dialetiker dem andern gleicht. Auch beim pankreaslosen Hunde liegen die Verhältnisse nicht vollkommen günstig, weil mit der Zeit Abnahme des Diabetes eintritt. Ich habe indessen an einen pankreasdiabetischen Hund verschiedene Eiweissstoffe verfüttert: Plasmon, Nutrose, rohes Rindfleisch, rohes Rindspankreas, Eiereiweiss und Eigelb, auch Gemische von einigen dieser Stoffe. Dieser Hund erwies sich als gutes Versuchsobjekt, insofern er verhältnismässig lange aushielt. Allerdings fanden hin und wieder

Störungen durch Erbrechen und Durchfall statt, immerhin sind leidliche Resultate gewonnen worden. Ein anderer kleinerer Hund, der gleichzeitig operiert worden war, lieferte sehr geringe Ergebnisse und ging bald ein. Er ist ein lebhaftes Beispiel für die Schwierigkeiten, denen man bei Versuchen an pankreaslosen Hunden begegnet.

Der Hund, ein Spitz von 6830 gr. Gewicht, wurde am 9. X. 1901 unter Morphium-Äthernarkose operiert. Das Pankreas wurde bis auf einen duodenalwärts gelegenen Teil, der unter die Bauchhaut transplantiert wurde, entfernt. Das Tier erholte sich schnell und war zunächst sehr lebhaft. Die ersten 24 Stunden bekam er nichts, dann etwas Wasser und darauf Milch. Vom 17.–20. Oktober wurde ihm rohes Rindfleisch gegeben, das von Fett befreit und durch die Fleischmaschine zerkleinert worden war, erst 475 gr., dann 500 gr. und als er 70 gr. davon stehen liess nur 300 gr., auch diese frass er nicht ganz. Am 21. X. bekam er ein Gemisch von 130 rohen von Fett gesäuberten Rindspankreas in 200 gr. Fleisch, was ihm aber schlecht bekam. Er erbrach und das Erbrechen dauerte auch die nächsten beiden Tage noch fort, als er 80 Plasmon mit 500–750 Wasser erhielt. Dann hörte es bei Fortsetzung der bisherigen Ernährungsweise auf. Vom 26. ab musste ihm das Plasmon durch die Schlundsonde eingegossen werden, da er nicht mehr frass. Zucker war bisher nicht nachzuweisen. Am 27. X. wurde der Rest des Pankreas ohne Narkose entfernt und es ergaben sich nun folgende Resultate:

Datum	Gewicht	Harnmenge	Nahrung	D	N	D:N	Bemerkungen.
26. X.	5700	530	80 Plasm.	—	5,342	—	Pancreas total exstirp.
27. X.	5700	540	„	20,925	8,045	2,601	
28. X.	5550	545	„	24,865	9,766	2,546	
29. X.	5530	630	„	17,718	5,549	3,193	
30. X.	5370	?	80 Plasm + 50 Pa.	?	?		gebrochen.

D : N ist also nicht weit von der Mering-Minkowskischen Zahl entfernt; auffällig ist die Steigerung am 29. auf fast 3,2. Als am 30. X. 80 Plasmon und 50 Pankreas gegeben wurden, stellte sich starkes Erbrechen ein, das bis zum Tode anhielt. Am 1. XI. starb der Hund.

Bei diesem wie auch bei dem andern Hunde wurde der während 24 Stunden gelassene Urin genau aufgefangen, was durch die Internierung der Tiere in Glaskästen ermöglicht war. Die Blase wurde stets morgens zu einer bestimmten Zeit mittels Katheter entleert und mit sterilisierter Kochsalzlösung ausgespült. Das Futter wurde möglichst vormittags verabreicht, nur bei fester Nahrung wurde es zuweilen Nachmittag, bis alles verzehrt war. Die Zuckerbestimmung geschah durch Polarisation, die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

Stets wurden zwei Bestimmungen von einer Probe ausgeführt.

Ich gehe nun auf den zweiten, den Hauptversuch über.

Der grössere Hund ein Wolfspitz von 14 250 gr. Gewicht, wurde am 9. X. in derselben Weise wie der andere operiert. Er war in der ersten Zeit sehr krank und erst als am 11. ein Abscess eröffnet worden war, besserte sich sein Befinden. Am 12. wurde durch die Trommersche Probe Zucker im Harn nachgewiesen und vom 13. an wurden genaue Zucker- und Stickstoffbestimmungen gemacht. Die Ernährung bestand zunächst am 13. aus 135 Pankreas und 260 Plasmon. Dann folgten einige Tage mit Plasmonnahrung, darauf wurde eine Mischung von 130 Pankreas und 100 Plasmon gegeben, die in den nächsten Tagen verdoppelt wurde. Am 22. wurde eine Mischung von 1025 Pankreas und 915 Plasmon hergestellt und davon drei Tage lang je 437 gr. gegeben. Die Pankreasnahrung bekam ihm aber ebenso wie dem anderen Hunde schlecht, sie verursachte Durchfall und Erbrechen. Die Entfernung des transplantierten Pankreasrestes erfolgte am 23. Drei Tage lang wurde rohes Rindfleisch verfüttert, das so wie bereits oben berichtet vorbereitet war. Als sich

Dat.	Gewicht	Harnmenge	Nahrung	Zucker D	N	D : N	Bemerkungen
3. X.	14250	1072	135 Plasmon 260 Pancreas	10,72	11,286	0,949	
4. X.	14150	890	100 Plasmon 500 Wasser	4,45	11,064	0,402	Durchfall
5. X.	13550	860	100 Plasmon 700 Wasser	kein Zucker	10,354		
6. X.	13350	625	100 Plasmon 800 Wasser	„	9,240		
7. X.	13200	575	130 Pancreas + 100 Plasmon	reduz. g. schwach.	12,783		
8. X.	13500	615 rein 310) un- 235) rein	260 Pa. + 200 Pl.	„	?		Gebrochen Urinverlust
9. X.	13600	835	„	—	25,063		
10. X.	13720	670	„	1,256	20,864	0,0602	
11. X.	13870	1275	„	3,952	26,061	0,151	
12. X.	14000	890	1025 Pa. + 915 Pl. gemischt, davon 437 gr.	9,968	21,292	0,468	
13. X.	14100	a) 1385 rein b) 980 verunreinigt	„	a) 62,325 b) 29,4	a) 20,863	a) 3,035	Pancr. total exstirpiert b) verunr. Durchfall
14. X.	13200	a 751 rein b 250 verunreinigt	„	a) 42,05 ?	a) 14,888 ?	a) 2,824	Viel gebrochen
15. X.	12810	960	720 gr. Rindflsch.	63,6	20,904	3,042	
16. X.	13120	1060	800 gr. „	54,06	18,817	2,874	
17. X.	13100	1150	„	59,6275	20,994	2,840	
18. X.	12870	1500	1145 gr. Eiereiws.	39,0	10,92	3,571	
19. X.	12420	1300	1132 gr. „ 27 gr. n. gefressen	29,25	8,881	3,293	
20. X.	12200	580	690 gr. Eigelb	14,5	6,858	2,114	
21. X.	12430	1240	700 gr. Rindflsch.	50,84	16,387	3,102	675 Eigelb + 200 Pancreas nicht angerührt
22. XI.	11800	980	„ n. gefressen	20,58	10,756	1,913	Eisenchloridreaction +
23. XI.	11200	1100	700 gr. Rindflsch.	55,0	18,233	3,016	
24. XI.	11540	1000	800 gr. „	50,625	17,584	2,879	
25. XI.	11250	1560	200 Plasmon	44,85	14,337	3,130	
26. XI.	11050	1050	200 Plasmon	47,25	15,641	3,020	

Dat.	Gewicht	Harnmenge	Nahrung	D	N	D : N	Bemerkung
6. XI.	10350	a 450 b) 780	100 Plasmon 671 Eiereiweiss v. 28 Eiern	a) 11,25 b) 16,38	11,983	2,310	Verunrei gung Durchfa
7. XI.	10700	815	150 Plasmon Eiweiss v. 28 Eiern	31,051	8,4628	3,68	
8. XI.	10570	1165	200 Nutrose	56,793	18,788	3,022	
9. XI.	10500	1250	„	60,937	20,372	2,991	
10. XI.	10590	1140	800 Rindfleisch wenig gefressen	92,009	19,726	2,129	
11. XI.	9950	1005	150 Plasmon 20 Fleischextrakt	47,712	22,34	2,135	
12. XI.	10100	1270	150 Plasmon 30 Fleischextrakt	42,862	19,837	2,165	
13. XI.	9770	1290	150 Plasmon	29,025	13,2	2,198	
14. XI.	9600	1220	150 Plasmon 20 Harnstoff	34,306	22,88	1,499	
15. XI.	9350	770	600 Milch 75 Plasmon 250 Schwarzbrd. 50 Lanol. subc.	53,90	12,216	4,412	
16. XI.	9150	440	Rest v. gestern				
17. XI.	8980	490 d. K. verunr, 870 rein	550 Milch	67,425	10,676	6,315	Harnmisc hergestel
18. XI.	8910	575 d. K. verunr. 950	1450 Milch 50 Plasmon 400 Fleisch 50 Plasmon 25 Milchzucker	71,527 53,437	12,623 13,08	5,666 4,085	Durchfal
19. XI.	9100	500	400 Fleisch 50 Plasmon	17,075	11,424	1,494	
20. XI.	8650	830	150 Plasmon	8,30	7,669	1,083	
21. XI.	8150	?	150 Plasmon 40 Milchzucker	?	?	?	Durchfal
22. XI.			gemischte Kost	?	?	?	
23. XI.	?	800	350 gek. Fl. i. Brühe, 470 Lanolin subcut.	26,0	9,876	2,632	
24. XI.		173 250 verunr 510	350 gekochtes Fleisch	a) 6,407 b) 2,0 c) 15,3	? c) 10,709		Viel gebroche
25. XI.		270	235 Fleisch				
26. XI.	9170	?					

das Tier infolgedessen wieder erholt hatte, bekam es zwei Tage lang das Eiweiss von je 48 Eiern, im ganzen am ersten Tage 1145 gr., am zweiten Tage 1132 gr., wovon 27 gr. übrig blieben. Die Eier waren gekocht, das Weisse sorgfältig vom Gelben geschieden und durch die Maschine zerkleinert worden. Dieses Futter schien aber der Hund nicht gut auszunutzen, er entleerte massenhaft weichen Kot. Leider unterblieben Stickstoffbestimmungen vom Kot. An den folgenden beiden Tagen wurde das Gelbe von 48 Eiern verabreicht, am ersten Tage 690 gr., am zweiten Tage 675 gr. mit 200 Pankreas. Von dieser letzten Mischung rührte er aber nichts an, weshalb er noch 700 gr. Rindfleisch bekam. Am nächsten Tage als ihm wieder 700 gr. Rindfleisch vorgesetzt wurden, verweigerte er jede Nahrungsaufnahme und machte den Eindruck, als ob er sehr krank sei. An diesem Tage fiel die Eisenchloridreaktion zum ersten Male positiv aus. Es wurden von jetzt ab stets 60 ccm. Harn mit Hefe versetzt und vergohren, die Linksdrehung bestimmt und der gefundene Wert, der zwischen 0,05 und 0,2% schwankte, noch zu dem durch Rechtsdrehung bestimmten addiert. An zwei folgenden Fleischtagen erholte sich der Hund wieder und bekam dann zwei Tage je 200 gr. Plasmon, darauf 100 Plasmon mit dem Eiweiss von 28 Eiern (671 gr.), worauf er mit Durchfall reagierte, am nächsten Tage nochmals das Eiweiss von 28 Eiern und 150 Plasmon. Es schliessen sich zwei Nutrosetage an, je 200 gr. Von 800 gr. Rindfleisch am 10. XI. frass er nur wenig. Die weitere Nahrung bestand zwei Tage lang in Plasmon mit Fleischextrakt, einen Tag Plasmon, einen Tag Plasmon mit Harnstoff und drei Tage Kohlehydrate. Am ersten dieser drei Tage wurden ihm auch noch 50 gr. Lanolin subkutan injiciert. Dann bekam er Fleisch mit Plasmon und zweimal Milchzucker. Die Zuckerausscheidung nahm aber zuletzt sehr ab, das Tier war sehr schwach und wurde deshalb auf gemischte Kost gesetzt. Als er sich sichtlich erholte, erhielt er am 23. XI. noch 470 gr. Lanolin subkutan injiciert, ausserdem 350 gr. gekochtes Fleisch in Brühe. Am nächsten

Tage bei Zufuhr von 350 gr. gekochten Fleisches erbrach er, frass am 25. nichts mehr und ging am 25. ein. Die Sektion ergab beträchtlichen Fettschwund, das Lanolin war im Unterhautzellgewebe verteilt, der Dickdarm war stark mit Kot gefüllt.

Was nun die Resultate anbelangt, so konnte ich zunächst die Angabe von Sandmeyer[13]) bestätigen, dass beim Hunde, dem das Pankreas nur partiell exstirpiert ist, nach Verabreichung von Pankreas Zuckerausscheidung im Harn auftritt. Leider traten nach Exstirpation des Pankreasrestes und weiterer Einverleibung von Pankreas schwere Vergiftungserscheinungen auf (Erbrechen, Durchfälle). Die Zuckerausscheidung stieg an dem ersten Tage auf 91,7 gr. ob dabei das Verhältnis $D:N = 3:1$ überstiegen wurde, konnte nicht festgestellt werden, da ein Teil des Harns verunreinigt wurde und so für die N-Bestimmung verloren ging.

Verfütterung von Fleisch ergab keine Abweichung von der Mering-Minkowskischen Zahl. Nur am ersten Fleischtage ist die Zuckerausscheidung und die Verhältniszahl etwas erhöht, wohl eine Nachwirkung des Pankreas, wie sie auch Luethje in seinem Versuch beobachtete. Dagegen stellt sich an den nächsten beiden Fleischtagen das Verhältnis prompt auf 2,8 ein, desgleichen an einem späteren Tage, am 3. XI. nachdem der vorhergehende Fleischtag eine Steigerung des Verhältnisses auf 3,016 gebracht hatte. Diese Steigerung hängt aber wohl davon ab, dass ein Hungertag vorherging. Beobachtungen, die diese Ansicht unterstützen, liegen noch mehr vor. So ist z. B. der 30. X. als halber Hungertag anzusehen, da vom Eigelb nur wenig resorbiert wurde. Am Tage danach ergiebt sich bei Fleischkost das Verhältnis $D:N = 3,102:1$. Auch Herr Professor Nebelthau[14]) konnte in einem Versuch nach einem Hungertage mit $D:N = 2,797:1$ durch Pferdefleischfütterung ein Ansteigen auf 3,496:1 bewirken. Vergleicht man die Zahl 1,913 am 1. XI. mit 2,129 am 10. XI., wo das Tier nur ganz geringe Mengen Fleisch zu sich nahm, so ist auch hier so ziemlich Übereinstimmung

zu konstatieren. Auffallend ist aber, dass an dem spätern Tage die Zuckerausscheidung noch immer recht hoch blieb, sie ging von 60 gr. auf 42 gr. herunter, während sie an dem ersteren Tage von 50 gr. auf 20 gr. sank.

Die Tage, an denen Nutrose verabreicht wurde, lieferten untereinander fast dasselbe Ergebnis. Dasselbe gilt auch von der Verfütterung des andern Caseinpräparats, des Plasmons am 4. und 5. XI. Durch Rechtsdrehung war zunächst das Verhältnis D:N etwa gleich 2,8:1 berechnet worden, nach der Vergährung indessen, der Bestimmung der Linksdrehung und der Zurechnung des gefundenen Wertes ergab sich eine Vergrösserung auf 3,0:1 und darüber. Das Verhältnis der beiden Nährstoffe zu einander ist fast gleich. Es hat indessen nach meinen Versuchen den Anschein, als ob Nutrose besser ausgenutzt würde, da die einzelnen Zahlen für N und D bei Plasmon bedeutend kleiner ausfallen. Zu berücksichtigen ist noch, dass Plasmon immer noch geringe Mengen Milchzucker enthält, während Nutrose frei davon ist.

Ein weiterer ausschliesslicher Plasmontag am 13. XI. zeigt schon ein bedeutendes Sinken des Verhältnisses D:N (2,198:1) und noch stärker tritt dies gegen Ende der Untersuchungsreihe am 20. XI. hervor mit 1,083:1, ähnlich wie bei den Tuberkulose-Hunden von Nebelthau und den an Tuberkulose, Nephritis oder Lebercirrhose erkrankten menschlichen Diabetikern. Ist diese Erscheinung zurückzuführen auf eine mangelhafte Zuckerbildung im Organismus, oder findet bei Verarmung des Organismus an zuckerbildendem Material eine relativ stärkere Abgabe von retiniertem Stickstoff statt, oder gewinnt der Körper bei zunehmender Fettarmut die Fähigkeit wieder den Zucker besser zu verbrennen?

Ein Versuch vom 18. XI. mit Milchzucker sollte hier klärend wirken. Das Resultat ist nicht ganz einwandsfrei, weil eine Nachwirkung der Nahrung des vorhergehenden Tages nicht ausgeschlossen werden kann. Es scheint aber nach dem Ausfall des Versuchs die Annahme nicht berechtigt, dass der Körper mit zunehmendem Fettschwund die Fähig-

keit gewinnt, eingeführte Kohlehydrate zu verbrennen; denn der Hund schied ausser dem eingeführten noch soviel Zucker aus, als dem Verhältnis D:N an andern Tagen, wenigstens seit dem 10. XI. entspricht, wo infolge des Hungertages D:N von 2,9 auf 2,1 sank und sich einige Tage hindurch ungefähr auf diesen Wert einstellte, am Schluss sogar bis auf 1:1 herunterging.

Die Erscheinung der Zuckerabnahme im letzten Abschnitt des Versuchs, die stets nur bei äusserst geschwächtem Organismus beobachtet wird, lässt somit vermuten, dass die Schwächung der Zellen in ihrer Funktion wie sie durch die Unterernährung herbeigeführt wird, die Verminderung der Zuckerbildung aus eingeführten Molekülen, die sonst zur Zuckerbildung Verwendung finden, zur Folge hat.

Bemerkenswert ist unter den letzten Tagen noch der 14. XI, wo bei Zugabe von 20 gr. Harnstoff zum Plasmon zwar N in erwartetem Masse stieg, infolgedessen D:N sank, aber nicht so sehr, wie vorausgesehen wurde, weil auch D um 5 gr. zugenommen hatte. Besonders instruktiv sind in dieser Beziehung die neuesten Versuche von Herrn Professor Nebelthau mit Einfuhr von Asparagin und Acetamid, Stoffe, die ebenso wie sie eine Glykogenvermehrung bewirken, so auch eine beträchtliche Vermehrung der Ausscheidung von D und N beim pankreaslosen Hund herbeizuführen vermögen.

Was nun schliesslich die Verfütterung von Eiweiss aus Hühnereiern anbelangt, so trat danach ein beträchtliches Sinken von N, dabei aber eine relativ sehr hohe Zuckerausscheidung auf, so dass das Verhältnis D:N = 3:1 bedeutend überstiegen wurde, und zwar geschah dies sowohl bei reiner Eiweissnahrung als auch bei Zugabe von 150 Plasmon am 7. XI. Die Änderung des Verhältnisses ist stets deutlich, die Ausnahme vom 6. XI. ist durch die Verunreinigung des Harns bedingt. Eigelb hingegen, eine paranukleinhaltige Substanz, lieferte nur eine kleine Verhältniszahl. Da aber bei diesen Versuchen offenbar nur wenig zur Resorption gelangt ist, so sind sie doch nicht vollgültig beweiskräftig dafür,

dass aus Hühnereiweiss relativ mehr Zucker abgespalten wird als aus Fleisch- und Milcheiweiss. Dies mit in Rechnung gezogen, stimmen meine Versuche in ihrem Ausfall mit den Versuchen von Halsey an Phloridzinhunden überein. Auch möchte ich hier noch die Beobachtung von Blumenthal und Wohlgemuth anführen, dass Ovalbuminfütterung bei Fröschen Glykogenbildung zur Folge hatte, während dies bei Verabreichung von Leurin und Casein nicht eintrat. Dagegen lassen sich meine Resultate nicht mit den von Bendix und Luethje gewonnenen in Einklang bringen. Besonders konnte ich auch einen solchen Unterschied zwischen Fleisch- und Milcheiweiss, wie ihn Luethje gefunden hat, nicht konstatieren. Um hierüber Klarheit zu bekommen, bedarf es noch weiterer Versuche.

Ich füge noch eine kurze Tabelle bei, die mir Herr Professor Nebelthau zur Verfügung gestellt hat und die eine Bestätigung meiner Resultate bei Verfütterung von Eiereiweiss und Eigelb enthält. Dem betreffenden Hunde war das Pankreas am 6. VII. 01. partiell exstirpiert worden mit Transplantation des Restes; der Rest wurde am 16. VII. entfernt. Nachdem bei vorwiegender Plasmonnahrung der Wert von D : N zwischen 0,5 und 1,3 geschwankt hatte, ergaben sich vom 7. VIII. an folgende Resultate:

Datum	Gew.	Harnmenge	Nahrung	D	N	D : N
7.VIII.	7200	550	70 Plasmon	4,637	7,212	0,643
8.	7150	520	20 Plasmon 200 Milz	14,3	7,716	1,853
9.	7000	700	70 Plasmon	6,51	7,232	0,9
10.	7000	615	18 Eiweiss 20 Plasmon	13,068	10,232	1,277
11.	6800	550	70 Plasmon	6,16	7,792	0,79
12.	6700	540	18 Eigelb 20 Plasmon	3,78	7,197	0,525
13.	6700	550	70 Plasmon	5,775	7,854	0,735

Die Eiernahrung ist hier besser ausgenutzt als in meinem Versuch. Bemerkenswert ist, dass der Unterschied von D : N bei Eiereiweissnahrung gegenüber Plasmonfütterung in beiden Fällen derselbe ist, und dass Verabreichung von Eigelb ein Sinken von D : N zur Folge hat.

Am Schluss meiner Arbeit fühle ich mich gedrungen Herrn Professor Nebelthau für die Überweisung der Arbeit, sowie für die liebenswürdige Anleitung und Beratung bei Anfertigung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Neumeister: Lehrbuch der physiologischen Chemie mit Berücksichtigung der pathologischen Verhältnisse. 1897.
2. v. Bunge: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig 1901.
3. Fr. Müller und Seemann: Über die Abspaltung von Zucker aus Eiweiss. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1899. No. 13.
4. Fr. Müller: Beiträge zur Kenntnis des Mucins und einiger damit verbundener Eiweissstoffe. München. Sonderabdruck aus der Zeitschrift für Biologie. Bd. XLII.
5. Ruppel: Die Proteine. Marburg 1900.
6. Umber: Das Verhältnis von Zucker- und N-Ausscheidung beim Eiweisszerfall im Diabetes. Therapie der Gegenwart. Oktober 1901.
7. Halsey: Über Phloridzindiabetes bei Hunden. Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamt. Naturwissenschaften zu Marburg 1899. No. 5.
8. Blumenthal und Wohlgemuth: Über Glycogenbildung nach Eiweissfütterung. Berl. klinische Wochenschrift 1901. No. 15.
9. Luethje: Beiträge zur Kenntnis des Eiweissstoffwechsels. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 44.
10. Luethje: Stoffwechselversuch an einem Diabetiker mit spez. Berücksichtigung der Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss und Fett. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 39.
11. de Renzi und Reale: Malys Jahresberichte 1898. No. 762.

12. Berger: Experimentelle Beiträge zum Pancreasdiabetes beim Hund. Inaug.-Dissert. Halle a. S. August 1901.
13. Sandmeyer: Über die Folgen der partiellen Pancreasexstirpation beim Hund. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXXI. Separatabdruck.
14. Nebelthau: Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Fieber und Diabetesmellitus. Archiv für experim. Pathologie und Pharmacologie. Bd. XLVI.

Lebenslauf.

Verfasser wurde am 20. Februar 1876 zu Lauban geboren, besuchte daselbst zunächst die Volksschule und seit Ostern 1887 das Gymnasium. Ostern 1896 bestand er das Abiturium und begann darauf das Studium der Medizin auf der Universität München, woselbst er vier Semester immatrikuliert war. Im fünften und sechsten Semester studierte er in Halle, im siebenten in Breslau und beendigte seine Studien in Halle. Die ärztliche Vorprüfung bestand er am 3. August 1898, die Approbation erlangte er am 12. November 1901 und am Februar bestand er das Colloquium vor der Fakultät.

Meine Lehrer waren folgende Herren Professoren und Dozenten:

in München:

v. Baeyer, Goebel, Hertwig, v. Kupffer, v. Lommel, Mollier, Pauly, Rückert, Rüdinger, v. Voit.

in Halle a. S.:

Bernstein, v. Bramann, Eberth, Fehling, Fränkel, Franz, Grunert, Haasler, Harnack, Heilbronner, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Nebelthau, Pott, Reineboth, Roux, Weber.

in Breslau:

Groenouw, Henke, Kast, Kümmel, Küstner, v. Mikulicz-Radecki, Ponfick, Uhthoff.